Triumeq®

ViiV Healthcare GmbH

Composition

Principes actifs: Dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique), abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir), lamivudine.

Excipients:

Noyau du comprimé: D-mannitol, cellulose microcristalline, povidone K29/32, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage: alcool polyvinylique (partiellement hydrolysé), dioxyde de titane, macrogol/PEG, talc, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés contenant 50 mg de dolutégravir (sous forme de dolutégravir sodique), 600 mg d'abacavir (sous forme de sulfate d'abacavir) et 300 mg de lamivudine.

Indications/Possibilités d'emploi

Triumeq est indiqué pour le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) chez les adultes et les adolescents à partir de 12 ans qui sont naïfs de tout traitement antirétroviral ou ne présentent aucune résistance documentée ou cliniquement suspectée à l'un des trois agents antirétroviraux actifs contenus dans Triumeq.

Posologie/Mode d'emploi

Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'infection à VIH.

La dose recommandée de Triumeq chez l'adulte et l'adolescent pesant au moins 40 kg est d'un comprimé par jour.

Triumeq peut être pris avec ou en dehors des repas.

Triumeq ne doit pas être utilisé chez les adultes et adolescents pesant moins de 40 kg, étant donné qu'il s'agit d'un comprimé à dose fixe, ne permettant pas de réduction de la dose.

Triumeq étant un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients nécessitant un ajustement posologique (p.ex. présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min). Des préparations des monosubstances – dolutégravir (Tivicay®), abacavir (Ziagen®) et lamivudine (3TC®) – sont disponibles pour les patients ayant besoin d'un arrêt ou d'un ajustement de la dose d'un des principes actifs. Dans de tels cas, le médecin doit se référer aux informations professionnelles de ces médicaments.

Étant donné que la dose recommandée de dolutégravir chez les patients présentant une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase est de 50 mg deux fois par jour, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ce type de patients.

Instructions spéciales pour le dosage

Enfants

Triumeq n'est actuellement pas recommandé pour le traitement des enfants de moins de 12 ans parce que l'adaptation nécessaire de la dose est impossible. On ne dispose actuellement pas de données cliniques sur cette association. Les médecins doivent se conformer aux informations professionnelles des monosubstances dolutégravir, lamivudine et abacavir.

Patients âgés

Les données disponibles sur l'utilisation du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine chez les patients de 65 ans et plus sont limitées. Aucun élément n'indique toutefois que les patients âgés doivent recevoir une dose différente de celle donnée aux patients adultes plus jeunes (voir «Pharmacocinétique - Cinétique pour certains groupes de patients»). Lors du traitement de patients âgés, il faut prendre en compte la fréquence accrue de restrictions fonctionnelles hépatiques, rénales et cardiaques, aux comorbidités éventuelles et aux traitements concomitants.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique du dolutégravir et de l'abacavir n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale, mais la dose de lamivudine doit être diminuée lorsque la clairance de la créatinine est réduite. Triumeq n'est donc pas recommandé chez les patients présentant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min (voir «Pharmacocinétique - Cinétique pour certains groupes de patients»).

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose d'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh grade A). Comme une réduction de la dose est impossible avec Triumeq, il faut utiliser des préparations des monosubstances dolutégravir, abacavir et lamivudine lorsqu'un ajustement posologique est jugé nécessaire. Triumeq est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh grade B ou C) (voir «Contre-indications»).

Contre-indications

Triumeq est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au dolutégravir, à l'abacavir, à la lamivudine ou à l'un des excipients.

Triumeq est contre-indiqué en association avec le dofétilide.

Triumeq est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Mises en garde et précautions

Les mises en garde et précautions d'emploi concernant le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont décrites ci-dessous. Il n'existe pas de mise en garde ni de précaution supplémentaire spécifique à l'association Triumeq.

Réaction d'hypersensibilité (voir «Effets indésirables»).

Dans les études cliniques réalisées avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701, des réactions d'hypersensibilité ont été observées chez environ 5% des patients traités par l'abacavir. Dans des cas isolés, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital et ont parfois entraîné, malgré les précautions, une évolution fatale.

Facteurs de risque

Des études ont démontré que les personnes portant l'allèle HLA-B*5701 ont un risque significativement majoré de réaction d'hypersensibilité à l'abacavir. Dans l'étude prospective CNA106030 (PREDICT-1), un dépistage de l'allèle HLA-B*5701 avant le début du traitement, associé au renoncement à l'administration d'abacavir chez les patients porteurs de cet allèle, a entraîné une réduction de l'incidence des cas de suspicion

clinique de réactions d'hypersensibilité à l'abacavir de 7,8% (66 sur 847) à 3,4% (27 sur 803) (p <0,0001) et a fait baisser l'incidence des réactions d'hypersensibilité confirmées par un test épicutané de 2,7% (23 sur 842) à 0,0% (0 sur 802) (p <0,0001). Sur la base de cette étude, il est estimé que 48% à 61% des patients porteurs de l'allèle HLA-B*5701 vont développer une réaction d'hypersensibilité au cours du traitement par l'abacavir par rapport à 0% à 4% des patients non porteurs de cet allèle.

Il convient que le médecin envisage la réalisation d'un test de dépistage de l'allèle HLA-B*5701 chez tous les patients infectés par le VIH qui n'ont encore jamais reçu d'abacavir. Le dépistage est également recommandé avant la reprise du traitement par l'abacavir chez les patients ayant bien toléré précédemment l'abacavir et dont on ignore s'ils sont porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701 (voir sous «Conduite à tenir après une interruption du traitement»). L'utilisation d'abacavir chez des patients qui sont des porteurs connus de l'allèle HLA-B*5701 est déconseillée et ne doit être envisagée que dans des cas exceptionnels où le bénéfice potentiel est supérieur au risque. Le traitement doit alors avoir lieu sous surveillance médicale étroite.

Chez tout patient traité par l'abacavir, le diagnostic clinique d'une suspicion de réaction d'hypersensibilité doit rester la base de toute décision clinique. Même en l'absence de l'allèle HLA-B*5701, il est important d'interrompre durablement le traitement par l'abacavir et de ne pas réutiliser l'abacavir si une réaction d'hypersensibilité ne peut pas être exclue pour des raisons cliniques, car il existe, dans de tels cas, un risque de réaction grave ou fatale.

Description

Les réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par la survenue de manifestations plurisymptomatiques évocatrices d'une affection systémique. La quasi-totalité des réactions d'hypersensibilité s'accompagne d'une fièvre et/ou d'une éruption cutanée. D'autres signes et symptômes peuvent inclure des signes et manifestations respiratoires à type de dyspnée, maux de gorge, toux et observations d'anomalies sur la radiographie du thorax (principalement des infiltrats, qui peuvent être localisés), des troubles gastro-intestinaux tels que nausées, vomissements, diarrhée ou douleurs abdominales. ***Ces symptômes peuvent suggérer un diagnostic erroné d'affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou de gastro-entérite chez des patients présentant en réalité une réaction d'hypersensibilité***. Les autres signes ou symptômes de réaction d'hypersensibilité fréquemment observés peuvent inclure: léthargie ou sensation de malaise général, troubles musculaires et articulaires (myalgies, rarement myolyse, arthralgies).

Les symptômes liés à de telles réactions d'hypersensibilité s'aggravent avec la poursuite du traitement et peuvent menacer le pronostic vital. Ces symptômes disparaissent habituellement à l'arrêt du traitement par l'abacavir.

Prise en charge

Les symptômes d'hypersensibilité apparaissent habituellement au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir. Ces réactions ***peuvent cependant survenir à tout moment au cours du traitement***. Les patients doivent être étroitement surveillés, une consultation médicale devant intervenir, en particulier pendant les deux premiers mois de traitement par l'abacavir, au moins tous les 15 jours.

Les patients qui développent des signes ou des symptômes d'une hypersensibilité DOIVENT immédiatement contacter leur médecin, qu'ils soient porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701. Les patients chez qui une réaction d'hypersensibilité est diagnostiquée au cours du traitement *DOIVENT immédiatement arrêter la prise de Triumeq*. ***Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (par exemple Ziagen, Kivexa ou Trizivir), NE DOIT JAMAIS être réadministré aux patients ayant arrêté le traitement en raison d'une réaction d'hypersensibilité.*** La reprise du traitement par l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès.

Afin d'éviter tout retard dans l'établissement du diagnostic et réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par Triumeq doit être arrêté définitivement chez les patients pour lesquels une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics (p.ex. affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions liées à d'autres traitements) sont possibles. Il ne faut plus utiliser Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (par exemple Ziagen, Kivexa ou Trizivir), même si les symptômes d'hypersensibilité se reproduisent après la prise d'autres médicaments. Une attention particulière est de rigueur chez les patients débutant simultanément un traitement par Triumeq et par d'autres médicaments connus pour induire une toxicité cutanée (p.ex. les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse - INNTI). Il est en effet actuellement difficile de distinguer les éruptions cutanées induites par ces produits des réactions d'hypersensibilité à l'abacavir. Chaque boîte de Triumeq contient une carte de mise en garde avec des informations destinées au patient à propos de cette réaction d'hypersensibilité.

Conduite à tenir après une interruption du traitement

Si le traitement par Triumeq a été interrompu pour quelque raison que ce soit et qu'une reprise du traitement est envisagée, le motif de l'arrêt doit être clairement établi, indépendamment du fait que le patient soit porteur ou non de l'allèle HLA-B*5701, afin d'identifier si le patient avait présenté des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité. ***Si une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, il ne faut jamais reprendre Triumeq ni un autre médicament contenant de l'abacavir (par exemple Ziagen, Kivexa ou Trizivir).***

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide – mettant parfois en jeu le pronostic vital – ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par l'abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée, fièvre, troubles gastro-intestinaux, respiratoires ou symptômes constitutionnels tels que léthargie et malaise) préalablement au premier arrêt du traitement par abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était une éruption cutanée. De plus, une réaction d'hypersensibilité a été très rarement rapportée chez des patients pour lesquels un traitement par l'abacavir a été réinitié alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité. Dans les deux cas, s'il est décidé de réadministrer Triumeq chez de tels patients, cette reprise doit être effectuée dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée.

Le dépistage de l'allèle HLA-B*5701 est recommandé avant la reprise du traitement par l'abacavir chez les patients qui ont bien toléré précédemment l'abacavir et dont on ignore s'ils sont porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701. En cas d'obtention chez ces patients d'un résultat positif au test de dépistage de l'allèle HLA-B*5701, la reprise du traitement par l'abacavir est déconseillée et ne doit être envisagée que dans des cas exceptionnels où le bénéfice potentiel est supérieur au risque. La reprise du traitement doit alors avoir lieu sous étroite surveillance médicale.

Informations fondamentales destinées au patient

Le médecin prescripteur doit s'assurer que les patients ont pleine connaissance des informations suivantes concernant la réaction d'hypersensibilité:

– Il faut expliquer aux patients qu'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir est possible et peut engager le pronostic vital ou être mortelle et que le risque d'apparition d'une réaction d'hypersensibilité est accru chez les personnes porteuses de l'allèle HLA-B*5701.
– Les patients doivent par ailleurs être informés du fait qu'une réaction d'hypersensibilité peut également survenir chez les personnes qui ne sont pas porteuses de l'allèle HLA-B*5701. Pour cette raison, ***TOUS*** les patients développant des signes ou symptômes pouvant être liés à une réaction d'hypersensibilité ***DOIVENT IMMÉDIATEMENT CONTACTER leur médecin***.

– Quand des patients ont présenté une hypersensibilité à l'abacavir, il faut leur rappeler qu'ils ne doivent plus jamais reprendre Triumeq ou tout autre médicament contenant de l'abacavir (par ex. Ziagen, Kivexa ou Trizivir), indépendamment du fait qu'ils soient porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701.
– Afin d'éviter toute reprise du traitement par l'abacavir, il faut demander aux patients ayant déjà présenté une réaction d'hypersensibilité d'éliminer les comprimés pelliculés Triumeq restants selon les dispositions locales et de demander conseil à leur médecin ou pharmacien.
– Les patients ayant arrêté Triumeq pour quelque raison que ce soit, et en particulier en raison d'effets indésirables ou d'une affection, doivent être avertis qu'il faut contacter leur médecin avant toute reprise du traitement.
– Les patients doivent être informés de l'importance d'une prise régulière de Triumeq.
– Il faut demander à chaque patient de lire la notice incluse dans l'emballage de Triumeq. Il convient de rappeler aux patients qu'il est important de retirer la carte de mise en garde de l'emballage et de toujours la conserver sur eux.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité aux inhibiteurs de l'intégrase, y compris au dolutégravir, ont été rapportées. Ces réactions étaient caractérisées par des éruptions cutanées, des symptômes généraux et parfois des dysfonctions organiques (entre autres lésions hépatiques). L'administration de Triumeq et d'autres médicaments suspectés doit être interrompue immédiatement dès l'apparition de signes et symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (entre autres éruption cutanée sévère ou accompagnée de fièvre, sensation générale de maladie, abattement, douleurs musculaires ou articulaires, formation de vésicules, lésions buccales, conjonctivite, œdème de la face, hépatite, éosinophilie, angiœdème). L'état clinique ainsi que les taux d'aminotransférases hépatiques doivent être surveillés. Éventuellement instaurer un traitement. Un retard dans l'arrêt de Triumeq ou des autres substances actives suspectées en cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité peut mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Acidose lactique

Des cas d'acidose lactique, associée en général à une hépatomégalie et une stéatose hépatique, ont été signalés au cours du traitement par analogues nucléosidiques. Les symptômes précoces (hyperlactatémie symptomatique) comportent des troubles digestifs bénins (nausées, vomissements et douleurs abdominales), une sensation de malaise non spécifique, une inappétence, une perte pondérale, des troubles respiratoires (respiration rapide ou/et profonde) ou des symptômes neurologiques (y compris un déficit moteur).

L'acidose lactique est liée à un taux de mortalité élevé et peut être associée à une pancréatite, ou à une insuffisance hépatique ou rénale.

L'acidose lactique apparaît généralement après quelques mois de traitement ou plus.

Le traitement par analogues nucléosidiques doit être arrêté à l'apparition d'une hyperlactatémie (symptomatique) et d'une acidose métabolique/lactique, d'une hépatomégalie évolutive ou d'une élévation rapide des transaminases.

Les analogues nucléosidiques doivent être utilisés avec prudence chez tous les patients (mais notamment chez les femmes obèses) présentant une hépatomégalie, une hépatite ou tout autre facteur de risque connu d'une affection et d'une stéatose hépatique (certains médicaments et alcool compris). Les patients co-infectés par l'hépatite C et traités par un interféron-alpha et la ribavirine sont exposés à un risque particulier.

Les patients à haut risque doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Lipodystrophie

Chez certains patients, la polythérapie antirétrovirale est associée à une redistribution/augmentation de la masse grasse corporelle incluant une adiposité centrale, une accumulation du tissu adipeux au niveau rétro-cervical (bosse de bison), une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique et facial, une hypertrophie mammaire, une hyperlipidémie et une hyperglycémie sériques (un seul ou plusieurs de ces événements) (voir «Effets indésirables»).

Avec tout médicament relevant de la classe des IP ou des INTI, il apparaît un ou plusieurs de ces événements indésirables spécifiques, liés à un syndrome constitutionnel généralement qualifié de lipodystrophie. La contribution exacte de la substance individuelle (INTI ou IP) à l'apparition du syndrome lipodystrophique ne peut être déterminée avec exactitude. Dans son étiologie, qui est plurifactorielle, l'état de la maladie par le VIH, l'âge avancé et la durée du traitement antirétroviral, par exemple, jouent un rôle important et éventuellement synergique.

Les conséquences à long terme de ces événements ne sont pas connues à ce jour.

Une recherche des signes physiques d'une redistribution du tissu adipeux corporel devrait être intégrée dans les examens cliniques. À cet effet, un dosage de la lipidémie et de la glycémie sériques devrait également être envisagé. Les dyslipidémies existantes sont à traiter en fonction des besoins cliniques. L'effet bénéfique d'un traitement hypolipidémiant sur la morbidité cardiovasculaire et sur la mortalité lors d'hyperlipidémies provoquées par le traitement antirétroviral, n'a pas encore été confirmé.

Syndrome de restauration immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par une association d'antirétroviraux (ART), une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître, entraînant des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou des premiers mois suivant l'instauration du traitement par ART. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à Pneumocystis jirovecii (P. carinii). Tout symptôme inflammatoire doit être immédiatement évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. Des maladies auto-immunes (par exemple maladie de Basedow, polymyosite et syndrome de Guillain-Barré) ont également été rapportées dans le cadre de la reconstitution immunitaire. Toutefois, le temps écoulé jusqu'à leur apparition est plus variable et peut atteindre de nombreux mois après le début du traitement. De plus, les manifestations de ces maladies peuvent être atypiques.

Des élévations des tests hépatiques compatibles avec un syndrome de restauration immunitaire ont été rapportées chez certains patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C au début du traitement par le dolutégravir. Les paramètres hépatiques cliniques et chimiques doivent être surveillés chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou le virus de l'hépatite C (voir le paragraphe sur les «Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B» [VHB] ci-dessous dans cette rubrique et sous «Effets indésirables»).

Patients présentant une infection concomitante par le virus de l'hépatite B

Chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B qui commencent un traitement par Triumeq, une attention particulière est requise lors de l'instauration et de la poursuite d'un traitement efficace contre l'hépatite B.

Les études cliniques et les données postcommercialisation concernant la lamivudine ont montré que certains patients atteints d'hépatite B chronique présentaient après la fin du traitement par la lamivudine des signes cliniques et des résultats de laboratoire indiquant une récidive de l'hépatite, pouvant avoir des conséquences sérieuses chez les patients atteints d'une maladie hépatique décompensée. Si le traitement par la lamivudine est arrêté chez des patients co-infectés par le VIH et le VHB, il est recommandé de procéder à une surveillance régulière des paramètres hépatiques et des marqueurs de la réplication du VHB.

Infections opportunistes

Également sous Triumeq, comme sous d'autres traitements antirétroviraux, il existe un risque d'infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH. Les patients doivent donc faire l'objet d'une surveillance clinique attentive par des médecins expérimentés dans la prise en charge des maladies associées au VIH.

Transmission de l'infection

Les patients doivent être informés que les traitements antirétroviraux disponibles, y compris Triumeq, n'ont pas démontré leur capacité à supprimer la transmission du VIH par voie sexuelle ou par voie sanguine. Les précautions appropriées doivent donc être maintenues.

Infarctus du myocarde

Dans une étude épidémiologique prospective d'observation, visant à évaluer le taux d'infarctus du myocarde chez des patients recevant une polythérapie antirétrovirale, l'utilisation de l'abacavir pendant les 6 derniers mois a été mise en rapport avec un risque accru d'infarctus du myocarde. Dans l'analyse de données cumulées d'études cliniques sponsorisées par GSK, aucun risque accru d'infarctus du myocarde n'a été observé lors de l'utilisation de l'abacavir. Aucun mécanisme biologique susceptible d'expliquer l'éventuelle augmentation du risque d'infarctus du myocarde n'a été constaté. Au total, les données disponibles sur le lien entre un infarctus du myocarde et le traitement par l'abacavir, provenant des cohortes d'observation et des études cliniques contrôlées, ne permettent pas de tirer de conclusions claires.

Par mesure de précaution, il convient de tenir compte du risque sous-jacent de cardiopathies coronariennes lors de la prescription de traitements antirétroviraux, y compris de l'abacavir, et il faut prendre des mesures pour minimiser tous les facteurs de risque contrôlables (p.ex. hypertension artérielle, hyperlipidémie, diabète et tabagisme).

Interactions avec d'autres médicaments

La prudence est de rigueur lors d'une co-administration avec d'autres médicaments (disponibles sur ordonnance médicale ou en vente libre) susceptibles d'influencer l'exposition au dolutégravir, à l'abacavir ou à la lamivudine, ou dont la concentration peut être influencée par Triumeq (voir «Contre-indications» et «Interactions»).

L'utilisation concomitante de Triumeq et d'étravirine n'est pas recommandée, sauf si le patient reçoit également de l'atazanavir + ritonavir, du lopinavir + ritonavir ou du darunavir + ritonavir (voir «Interactions»).

Triumeq ne doit pas être administré en même temps que des antiacides à base de cations polyvalents. Il est recommandé d'administrer Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après ce type de médicaments (voir «Interactions»).

Il est recommandé d'administrer Triumeq avec un repas ou de respecter un écart de 2 heures avant ou de 6 heures après la prise de suppléments en calcium ou en fer (voir «Interactions»).

Triumeq peut entraîner une augmentation plasmatique des concentrations de metformine. Lors d'une utilisation concomitante de dolutégravir et de metformine, il faut envisager une réduction de la dose de metformine (voir «Interactions»).

Triumeq ne doit pas être utilisé en association avec d'autres médicaments contenant un ou plusieurs des mêmes principes actifs (dolutégravir, abacavir et/ou lamivudine).

Étant donné que la dose recommandée de dolutégravir chez les patients utilisant de l'éfavirenz, de la névirapine, de la rifampicine ou du tipranavir/ritonavir est de 50 mg deux fois par jour, l'utilisation de Triumeq n'est pas recommandée chez ces patients (voir «Interactions»).

Interactions

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. À ce titre, les interactions médicamenteuses observées pour chacun des composants peuvent se produire avec Triumeq. On ne s'attend pas à des interactions cliniquement significatives entre le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine, étant donné que les voies de métabolisation et d'élimination de ces agents actifs sont différentes. Dans une comparaison entre deux études, l'administration d'abacavir et de lamivudine sous forme d'association fixe DTG/ABC/3TC et sous forme d'association ABC/3TC a conduit à des expositions similaires à l'abacavir et à la lamivudine.

Influence du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

In vitro, le dolutégravir n'a montré aucun effet inhibiteur direct ou une faible inhibition (CI50>50 µM) des enzymes cytochrome P450 (CYP)1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A, de l'uridine diphosphate-glucuronyltransférase (UGT)1A1 ou UGT2B7, ou des transporteurs Pgp, BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MRP2 ou MRP4. In vitro, le dolutégravir n'a pas eu d'effet inducteur sur le CYP1A2, le CYP2B6 ni le CYP3A4. In vivo, le dolutégravir n'avait pas d'effet sur le midazolam, substrat de référence du CYP3A4. Compte tenu de ces résultats, le dolutégravir ne devrait pas modifier la pharmacocinétique des médicaments substrats de ces enzymes ou de ces transporteurs.

Dans les études sur les interactions, le dolutégravir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique des médicaments suivants: ténofovir, ritonavir, méthadone, éfavirenz, lopinavir, atazanavir, darunavir, étravirine, fosamprénavir, rilpivirine, télaprévir et contraceptifs oraux à base de norgestimate et d'éthinylestradiol.

In vitro, le dolutégravir a inhibé le transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) (CI_{50} = 1,93 µM), le transporteur MATE-1 (multidrug and toxin extrusion transporter 1) (CI_{50} = 6,34 µM) et le transporteur MATE-2K (CI_{50} = 24,8 µM). Compte tenu de l'exposition au dolutégravir in vivo, le potentiel d'influence sur le transport de substrats de MATE-2K in vivo est faible. In vivo, le dolutégravir peut influencer les concentrations plasmatiques de médicaments dont l'élimination dépend de l'OCT2 ou du MATE-1 (dofétilide et metformine) (voir le Tableau 1).

In vitro, le dolutégravir a inhibé les transporteurs rénaux basolatéraux OAT1 (organic anion transporter 1) (CI_{50} = 2,12 µM) et OAT3 (CI_{50} = 1,97 µM). Le dolutégravir n'a toutefois pas eu d'influence importante in vivo sur la pharmacocinétique de substrats de l'OAT tels que le ténofovir ou le para-aminohippurate. Les interactions médicamenteuses dues à une inhibition de transporteurs OAT sont donc peu probables.

L'abacavir et la lamivudine ne sont pas des inhibiteurs ni des inducteurs d'enzymes du CYP (p.ex. CYP 3A4, CYP 2C9 ou CYP 2D6).

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine

L'élimination du dolutégravir s'effectue principalement via métabolisation par l'UGT1A1. Le dolutégravir est également un substrat de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du CYP3A4, de la Pgp et de la BCRP; par conséquent, les médicaments qui induisent ces enzymes peuvent théoriquement entraîner une diminution de la concentration plasmatique de dolutégravir et réduire son effet thérapeutique.

L'administration concomitante de dolutégravir et d'autres médicaments inhibiteurs de l'UGT1A1, de l'UGT1A3, de l'UGT1A9, du CYP3A4 et/ou de la Pgp peut entraîner des concentrations plasmatiques accrues de dolutégravir (voir le Tableau 1).

L'éfavirenz, la névirapine, la rifampicine et le tipranavir en association avec le ritonavir ont chacun provoqué une réduction significative de la concentration plasmatique de dolutégravir. Il est donc nécessaire dans ces cas d'ajuster la dose de dolutégravir à 50 mg deux fois par jour. Un tel ajustement est cependant impossible avec Triumeq. Il faut donc utiliser des préparations des monosubstances dolutégravir, abacavir et lamivudine dans un tel cas. L'étravirine a également baissé la concentration plasmatique de dolutégravir, mais cet effet de l'étravirine était affaibli lors d'une co-administration des inhibiteurs du CYP3A4 lopinavir/ritonavir ou darunavir/ritonavir et devrait également être affaibli lors d'une co-

administration d'atazanavir/ritonavir. C'est pourquoi une utilisation concomitante d'étravirine n'exige aucun ajustement de la dose de dolutégravir lors d'une co-administration de lopinavir/ritonavir, de darunavir/ritonavir ou d'atazanavir/ritonavir. Un autre inducteur – le fosamprénavir en association avec le ritonavir – a baissé la concentration plasmatique de dolutégravir, mais n'exige pas d'ajustement de la dose de dolutégravir. Une étude sur les interactions avec l'atazanavir (un inhibiteur de l'UGT1A1) n'a pas constaté d'augmentation cliniquement significative des concentrations plasmatiques de dolutégravir. Le ténofovir, le ritonavir, le lopinavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir, la rilpivirine, le bocéprévir, le télaprévir, la prednisone, la rifabutine et l'oméprazole n'ont exercé aucune ou presque aucune influence sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Leur administration au cours du traitement par le dolutégravir n'exige donc aucun ajustement de la dose de dolutégravir.

La probabilité d'interactions métaboliques avec l'abacavir et la lamivudine est faible. L'abacavir et la lamivudine ne sont pas soumis à une métabolisation importante par les enzymes du CYP. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et par glucoroconjugaison, ce qui conduit à la formation d'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66% de la dose administrée. Ces métabolites sont éliminés dans les urines.

Le risque d'interactions métaboliques avec la lamivudine est faible en raison du métabolisme limité (5 à 10%), de la faible liaison aux protéines plasmatiques et de la clairance rénale presque complète. La lamivudine est éliminée essentiellement par sécrétion active via le système de transport des cations organiques. La possibilité d'interactions avec d'autres médicaments utilisés simultanément doit être prise en compte surtout lorsque l'élimination s'effectue principalement par voie rénale.

Triumeq étant un comprimé à dose fixe, il ne doit pas être prescrit aux patients nécessitant un ajustement posologique à cause d'une comédication susceptible d'interagir.

Lorsqu'un ajustement posologique est nécessaire, il faut utiliser des préparations des monosubstances dolutégravir (Tivicay), abacavir (Ziagen) et lamivudine (3TC). Dans de tels cas, le médecin doit consulter les informations professionnelles de ces médicaments.

Les Tableaux 1, 2 et 3 présentent une sélection des interactions avec d'autres médicaments. Les recommandations reposent sur les études d'interactions ou sur les prédictions d'interactions d'après l'ampleur attendue de l'interaction et le potentiel d'effets indésirables sérieux / de pertes d'efficacité.

Tableau 1: Interactions étudiées avec le dolutégravir

Classe de médicaments co-administrée: Agent actif	Influence sur la concentration de dolutégravir ou de l'agent actif co-administré	Commentaire clinique
Médicaments antiviraux contre le VIH-1		
INNTI: *Étravirine (ETR)*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 71% C_{max} ↓ 52% C_T ↓ 88% ETR ↔	L'étravirine diminue la concentration plasmatique de dolutégravir, ce qui peut entraîner une diminution de la réponse virologique et une éventuelle résistance au dolutégravir. Triumeq ne doit pas être utilisé avec l'étravirine sans co-administration avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir/ritonavir.
INNTI: *Éfavirenz (EFV)*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 57% C_{max} ↓ 39% C_T ↓ 75% EFV ↔	L'éfavirenz diminue la concentration plasmatique de dolutégravir. La dose recommandée de dolutégravir en cas d'administration concomitante avec l'éfavirenz est de 50 mg deux fois par jour. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'éfavirenz et de Triumeq n'est pas recommandée.
INNTI: *Névirapine*	Dolutégravir ↓	Lors d'une co-administration de névirapine, on doit s'attendre à une réduction de la concentration plasmatique de dolutégravir en raison de l'induction enzymatique. Cette interaction n'a toutefois pas été étudiée. L'influence de la névirapine sur l'exposition au dolutégravir devrait être similaire ou inférieure à celle de l'éfavirenz. La dose recommandée de dolutégravir en cas d'administration concomitante avec la névirapine est de 50 mg deux fois par jour. Par conséquent, l'utilisation concomitante de névirapine et de Triumeq n'est pas recommandée
IP: *Atazanavir (ATV)*	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 91% C_{max} ↑ 49% C_T ↑ 180% ATV ↔	L'atazanavir a conduit à des concentrations plasmatiques accrues de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IP: *Atazanavir/ritonavir (ATV/RTV)*	Dolutégravir ↑ ASC ↑ 62% C_{max} ↑ 33% C_T ↑ 121% ATV ↔ RTV ↔	L'atazanavir/ritonavir a conduit à des concentrations plasmatiques accrues de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

Classe de médicaments co-administrée: Agent actif	Influence sur la concentration de dolutégravir ou de l'agent actif co-administré	Commentaire clinique
IP: *Tipranavir/ritonavir (TPV/RTV)*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_T ↓ 76% TPV ↔ RTV ↔	Le tipranavir/ritonavir fait baisser les concentrations de dolutégravir. La dose recommandée de dolutégravir en cas d'administration concomitante avec le tipranavir/ritonavir est de 50 mg deux fois par jour. Par conséquent, l'utilisation concomitante de tipranavir/ritonavir et de Triumeq n'est pas recommandée
IP: *Fosamprénavir/ritonavir (FPV/RTV)*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 35% C_{max} ↓ 24% C_T ↓ 49% FPV ↔ RTV ↔	Le fosamprénavir/ritonavir fait baisser les concentrations de dolutégravir, mais cet effet n'a pas causé de réduction de l'efficacité dans les études de phase III (données limitées). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteurs de l'intégrase.
IP: *Nelfinavir*	Dolutégravir ↔	Cette interaction n'a pas été étudiée. Bien que le nelfinavir inhibe le CYP3A4, les données disponibles sur d'autres inhibiteurs ne font pas supposer d'augmentation de la concentration. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IP: *Lopinavir/ritonavir (LPV/RTV)*	Dolutégravir ↔ ASC ↔ C_{max} ↔ C_T ↔ LPV ↔ RTV ↔	La co-administration de lopinavir/ritonavir n'a pas eu d'influence cliniquement significative sur la concentration plasmatique de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IP: *Darunavir/ritonavir*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 32% C_{max} ↓ 11% C_T ↓ 38% DRV ↔ RTV ↔	Le darunavir/ritonavir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
INTI: *Ténofovir*	Dolutégravir ↔ TDF ↔	Le ténofovir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IP: *Lopinavir/ritonavir + étravirine (LPV/RTV + ETR)*	Dolutégravir ↔ ASC ↑ 10% C_{max} ↑ 7% C_T ↑ 28% LPV ↔ RTV ↔ ETR ↔	La co-administration de lopinavir/ritonavir + étravirine n'a pas eu d'influence cliniquement significative sur la concentration plasmatique de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
IP: *Darunavir/ritonavir + étravirine (DRV/RTV + ETR)*	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 25% C_{max} ↓ 12% C_T ↓ 36% DRV ↔ RTV ↔ ETR ↔	La co-administration de darunavir/ritonavir + étravirine n'a pas eu d'influence cliniquement significative sur la concentration plasmatique de dolutégravir. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
Autres médicaments		
Dofétilide	Dofétilide ↑	L'utilisation de dofétilide en association avec le dolutégravir pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de dofétilide à cause de l'inhibition du transporteur OCT2, mais aucune étude n'a examiné cette co-administration. L'administration concomitante de Triumeq et de dofétilide est contre-indiquée en raison de la toxicité potentiellement fatale liée à la concentration élevée de dofétilide.

Classe de médicaments co-administrée: Agent actif	Influence sur la concentration de dolutégravir ou de l'agent actif co-administré	Commentaire clinique
Oxcarbazépine Phénytoïne Phénobarbital Carbamazépine Millepertuis (Hypericum perforatum)	Dolutégravir ↓	L'utilisation concomitante de dolutégravir et de ces inducteurs métaboliques peut entraîner une réduction des concentrations plasmatiques de dolutégravir, mais n'a pas été étudiée. L'administration concomitante avec ces inducteurs métaboliques doit être évitée.
Antiacides à base de cations polyvalents (p.ex. Mg, Al)	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 74% C_{max} ↓ 72% C_{24} ↓ 74%	L'administration simultanée de dolutégravir et d'antiacides contenant des cations polyvalents a entraîné une réduction de la concentration plasmatique de dolutégravir. Il est recommandé d'administrer Triumeq 2 heures avant ou 6 heures après les antiacides contenant des cations polyvalents.
Suppléments en calcium	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 39% C_{max} ↓ 37% C_{24} ↓ 39%	Il est recommandé d'administrer Triumeq soit avec un repas, soit 2 heures avant ou 6 heures après les suppléments en calcium.
Suppléments en fer	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 57% C_{24} ↓ 56%	Il est recommandé d'administrer Triumeq soit avec un repas, soit 2 heures avant ou 6 heures après les suppléments en fer.
Metformine	Metformine ↑	L'utilisation de metformine en association avec le dolutégravir pourrait entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de metformine à cause de l'inhibition du transporteur OCT2, mais aucune étude n'a examiné cette co-administration. Une réduction de la dose de metformine doit être envisagée chez les patients sous dolutégravir et metformine.
Rifampicine	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 54% C_{max} ↓ 43% C_T ↓ 72%	*La rifampicine a baissé les concentrations plasmatiques de dolutégravir. La dose recommandée de dolutégravir en cas d'administration concomitante avec la rifampicine est de 50 mg deux fois par jour. Par conséquent, l'utilisation concomitante de rifampicine et de Triumeq n'est pas recommandée*
Contraceptifs oraux (Éthinylestradiol [EE] et norelgestromine [NGMN])	Effets du dolutégravir: EE ↔ ASC ↑ 3% C_{max} ↓ 1% C_T ↑ 2% Effets du dolutégravir: NGMN ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↓ 11% C_T ↓ 7%	Le dolutégravir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques d'éthinylestradiol ou de norelgestromine. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les contraceptifs oraux lors d'une utilisation au cours du traitement par Triumeq.
Méthadone	Effets du dolutégravir: Méthadone ↔ ASC ↓ 2% C_{max} ↔ 0% C_T ↓ 1%	Le dolutégravir n'a pas exercé d'influence cliniquement significative sur les concentrations plasmatiques de méthadone. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour la méthadone lors d'une utilisation au cours du traitement par Triumeq.

Abréviations: ↑ = augmentation; ↓ = réduction; ↔ = aucun changement significatif; ASC = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps; C_{max}= concentration plasmatique maximale observée, C_T = concentration à la fin de l'intervalle d'administration.

Tableau 2: Interactions étudiées avec l'abacavir

Classe de médicaments co-administrée: Agent actif	Influence sur la concentration d'abacavir ou de l'agent actif co-administré	Commentaire clinique
Méthadone (40 à 90 mg une fois par jour pendant 14 jours / 600 mg en dose unique, puis 600 mg deux fois par jour pendant 14 jours)	Abacavir ASC ↔ C_{max} ↓35% Méthadone CL/F ↑ 22%	L'influence sur la pharmacocinétique de l'abacavir est considérée comme cliniquement non significative. L'influence sur la pharmacocinétique de la méthadone est considérée comme cliniquement non significative chez la majorité des patients, mais peut exiger occasionnellement un ajustement de la dose de méthadone.
Éthanol	Abacavir ASC ↑ 41% Éthanol ASC ↔	En raison du profil de sécurité de l'abacavir, ces observations sont considérées comme cliniquement non significatives.

Abréviations: ↑ = augmentation; ↓ = réduction; ↔ = aucun changement significatif; ASC = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps; C_{max}= concentration plasmatique maximale observée, CL/F = clairance apparente.

Tableau 3: Interactions étudiées avec la lamivudine

Classe de médicaments co-administrée: Agent actif	Influence sur la concentration de lamivudine ou de l'agent actif co-administré	Commentaire clinique
Triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole) (160 mg/800 mg une fois par jour pendant 5 jours / 300 mg en dose unique)	Lamivudine: ASC ↑ 40% Triméthoprime: ASC ↔ Sulfaméthoxazole: ASC ↔	Aucun ajustement de la dose de lamivudine n'est nécessaire chez les patients sans insuffisance rénale (voir «Posologie/Mode d'emploi»). La lamivudine n'influence pas la pharmacocinétique du triméthoprime ou du sulfaméthoxazole. Les effets d'une utilisation de lamivudine en association avec de fortes doses de cotrimoxazole – telles qu'utilisées dans le traitement des pneumonies à Pneumocystis jirovecii (P. carinii) et de la toxoplasmose – n'ont pas été étudiés. Triumeq n'est pas recommandé chez les personnes présentant une ClCr <50 ml/min.
Emtricitabine		Lors d'une utilisation concomitante de lamivudine et d'emtricitabine, la lamivudine peut inhiber la phosphorylation intracellulaire de l'emtricitabine. En outre, le mécanisme de résistance du virus à la lamivudine et à l'emtricitabine est médié par une mutation du même gène de la transcriptase inverse virale (M184V) et l'efficacité thérapeutique de ces deux substances médicamenteuses en association peut être diminuée. L'utilisation de lamivudine en association avec l'emtricitabine ou avec des associations fixes contenant de l'emtricitabine n'est pas recommandée.
Zalcitabine		La lamivudine risque d'inhiber la phosphorylation intracellulaire de la zalcitabine lorsque ces deux médicaments sont administrés en même temps. Par conséquent, une administration concomitante de Triumeq et de zalcitabine n'est pas recommandée.

Abréviations: ↑ = augmentation; ↔ = aucun changement significatif; ASC = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

La sécurité de Triumeq chez la femme enceinte n'est pas établie. Les études de toxicité sur la reproduction réalisées chez l'animal ont montré que le dolutégravir traversait la barrière placentaire. Des études conduites chez l'animal avec l'abacavir et la lamivudine ont révélé une toxicité sur la reproduction (voir «Données précliniques»).

Triumeq ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel pour le foetus.

Chez les nouveau-nés et les enfants ayant été exposés in utero ou au cours de l'accouchement à des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI), une augmentation légère et transitoire des valeurs sériques de lactate a été signalée, ce qui pourrait être attribué à un dysfonctionnement mitochondrial. La signification clinique de cette augmentation transitoire des valeurs sériques de lactate est inconnue. De plus, des cas isolés de retard dans le développement, de crises convulsives et d'autres affections neurologiques ont été rapportés. Néanmoins, aucun lien de causalité entre l'apparition de ces troubles et l'administration des INTI n'a été démontré. Ces constats ne modifient pas les recommandations en vigueur concernant la mise en œuvre d'un traitement antirétroviral chez la femme enceinte en vue d'une prévention de la transmission du VIH de la mère à l'enfant.

Allaitement

Les experts de la santé recommandent que dans la mesure du possible les femmes infectées par le VIH n'allaitent pas leurs enfants, afin d'éviter une transmission du VIH.

Bien que cela ne soit pas démontré chez l'homme, on doit supposer sur la base des expérimentations animales que le dolutégravir passe dans le lait maternel.

Dans des études avec des administrations répétées de doses orales de lamivudine (lamivudine seule, lamivudine + zidovudine ou lamivudine + zidovudine + abacavir), la lamivudine était excrétée dans le lait maternel en concentration similaire ou supérieure (0,5 à 8,2 µg/ml) à celle trouvée dans le sérum (rapport des concentrations entre le lait maternel et le plasma maternel: 0,6 à 3,3). Les concentrations sériques médianes de lamivudine chez l'enfant étaient de 18 à 28 ng/ml. Dans une étude, le rapport des concentrations entre le plasma maternel et le lait maternel était de 0,9 après l'administration répétée de doses orales d'abacavir (dans l'association fixe Trizivir). Chez la plupart des enfants (8 sur 9), le taux sérique d'abacavir était indétectable (inférieur au seuil de 16 ng/ml). Les concentrations intracellulaires de triphosphates de carbovir et de lamivudine (métabolites actifs de l'abacavir et de la lamivudine) n'ayant pas été déterminées chez les enfants allaités, on ignore quelle est la

signification clinique des concentrations sériques mesurées.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été effectuée pour examiner l'influence du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sur l'aptitude à conduire ou à manipuler des machines. La pharmacologie de ces agents actifs ne fait pas supposer une influence défavorable sur ce type d'activités. L'état clinique du patient et le profil d'effets indésirables de Triumeq doivent être pris en considération lorsque l'on évalue l'aptitude du patient à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Effets indésirables

Triumeq contient du dolutégravir, de l'abacavir et de la lamivudine. À ce titre, les effets indésirables survenant avec chacun des composants pourraient apparaître avec Triumeq. Pour plusieurs de ces effets indésirables, on ignore s'ils sont en rapport avec la substance active du médicament ou avec d'autres médicaments utilisés dans le traitement de l'infection à VIH ou bien s'ils peuvent être attribués au processus pathologique sous-jacent.

Hypersensibilité à l'abacavir (voir «Mises en garde et précautions»)

Dans les études cliniques réalisées avant l'introduction du dépistage de l'allèle HLA-B*5701, environ 5% des patients traités par l'abacavir ont développé une réaction d'hypersensibilité. Dans les études cliniques réalisées avec 600 mg d'abacavir, administré en une prise journalière, la fréquence des réactions d'hypersensibilité était comparable à celle observée dans les études réalisées avec 300 mg d'abacavir administré deux fois par jour.

Dans certains cas, ces réactions d'hypersensibilité ont menacé le pronostic vital, voire entraîné une évolution fatale, malgré la prise de précautions. Ces réactions d'hypersensibilité sont caractérisées par l'apparition de symptômes évoquant une atteinte pluriorganique.

Chez la quasi-totalité des patients présentant une réaction d'hypersensibilité, le syndrome comporte de la fièvre et/ou une éruption cutanée (habituellement maculopapuleuse ou urticarienne), cependant certains patients ont présenté une hypersensibilité sans fièvre ni éruption cutanée.

Les signes et symptômes associés à une hypersensibilité à l'abacavir sont listés ci-dessous. Ceux-ci ont été observés au cours d'études cliniques ou lors du suivi après commercialisation. Les signes et symptômes rapportés *chez au moins 10% des patients* présentant une réaction d'hypersensibilité apparaissent en gras.

Affections de la peau:	***éruptions cutanées*** (habituellement maculopapuleuses ou urticariennes)
Affections gastro-intestinales:	***nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales,*** ulcérations buccales
Affections respiratoires:	***dyspnée, toux,*** maux de gorge, syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte (insuffisance pulmonaire aiguë), insuffisance respiratoire
Autres:	***fièvre, léthargie, sensation de malaise général,*** œdèmes, lymphadénopathies, hypotension artérielle, conjonctivites, anaphylaxie
Affections du système nerveux:	***céphalées*****,** paresthésies
Affections hématologiques et du système lymphatique:	lymphopénie
Affections hépatobiliaires/pancréatiques:	***augmentation des paramètres hépatiques,*** hépatite, insuffisance hépatique
Affections musculo-squelettiques:	***myalgies,*** rarement myolyse, arthralgies, élévation de la créatine phosphokinase
Affections du rein et des voies urinaires:	élévation de la créatinine, insuffisance rénale

Chez certains patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité, le diagnostic initial évoqué était une gastro-entérite, une affection respiratoire (pneumonie, bronchite, pharyngite) ou un syndrome pseudo-grippal. Ce retard dans le diagnostic d'une réaction d'hypersensibilité a entraîné la poursuite ou la reprise du traitement par l'abacavir, conduisant ainsi à une réaction d'hypersensibilité plus sévère, voire au décès. De ce fait, le diagnostic de réaction d'hypersensibilité doit systématiquement être évoqué et soigneusement vérifié chez les patients présentant de tels symptômes.

Les symptômes sont en général apparus au cours des six premières semaines de traitement par l'abacavir (délai médian jusqu'à l'apparition: 11 jours), mais ces réactions peuvent survenir à tout moment au cours du traitement. Une surveillance médicale étroite est requise pendant les deux premiers mois de traitement, avec une consultation au moins tous les 15 jours.

Il est cependant vraisemblable qu'un traitement intermittent augmente le risque de sensibilisation et l'apparition de réactions d'hypersensibilité cliniquement significatives. Les patients doivent donc être avertis de l'importance d'une prise régulière de Triumeq.

La reprise du traitement par l'abacavir après une réaction d'hypersensibilité entraîne une réapparition rapide des symptômes en quelques heures. Cette récidive est généralement plus sévère que l'épisode initial et peut entraîner une hypotension mettant en jeu le pronostic vital, voire le décès. ***Les patients développant une telle réaction d'hypersensibilité doivent arrêter la prise de Triumeq, qu'ils soient porteurs ou non de l'allèle HLA-B*5701. Ces patients ne doivent jamais plus reprendre Triumeq ou un autre médicament contenant de l'abacavir (par exemple Ziagen, Kivexa ou Trizivir).***

Afin d'éviter tout retard dans le diagnostic et de réduire au minimum le risque de survenue d'une réaction d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital, le traitement par l'abacavir doit être définitivement arrêté lorsqu'une réaction d'hypersensibilité ne peut être exclue, même si d'autres diagnostics (p.ex. affections respiratoires, syndrome pseudo-grippal, gastro-entérite ou réactions liées à d'autres traitements) sont possibles.

Des réactions d'hypersensibilité d'apparition rapide – mettant parfois en jeu le pronostic vital – ont été rapportées chez des patients après reprise du traitement par l'abacavir, alors que ceux-ci n'avaient présenté qu'un seul des symptômes évocateurs d'une réaction d'hypersensibilité (éruption cutanée, fièvre, troubles gastro-intestinaux, symptômes respiratoires ou symptômes constitutionnels tels que léthargie et malaise) préalablement à l'arrêt du traitement par l'abacavir. Le symptôme isolé de réaction d'hypersensibilité le plus fréquemment rapporté était une éruption cutanée. De plus, une réaction d'hypersensibilité a été très rarement rapportée chez des patients pour lesquels un traitement par l'abacavir a été réinitié alors qu'ils ne présentaient au préalable aucun symptôme d'hypersensibilité. Dans les deux cas, s'il est décidé de réadministrer l'abacavir, cette reprise doit être effectuée dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée.

Chaque patient doit être informé du risque d'une réaction d'hypersensibilité à l'abacavir.

Beaucoup d'effets indésirables, listés dans le tableau ci-dessous (nausées, vomissements, diarrhées, fièvre, léthargie, éruptions cutanées) apparaissent fréquemment chez les patients présentant une hypersensibilité à l'abacavir. De ce fait, les patients chez lesquels un ou plusieurs de ces symptômes ont été identifiés, doivent être soumis à un examen approfondi pour déceler une réaction d'hypersensibilité. Si Triumeq a été arrêté en raison de ces symptômes et qu'il est décidé de reprendre le traitement par un médicament contenant de l'abacavir, cette reprise doit intervenir dans un établissement où une assistance médicale rapide est assurée (voir «*Mises en garde et précautions*»). Très rarement, on a signalé des cas d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou de syndrome de Lyell dans lesquels une hypersensibilité à l'abacavir ne pouvait être exclue. Dans de tels cas, les médicaments contenant de l'abacavir doivent être arrêtés définitivement.

Les effets indésirables médicamenteux du dolutégravir, de l'abacavir ou de la lamivudine sont indiqués ci-dessous par classes de systèmes d'organes (MedDRA) et par fréquence de leur survenue. Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante: très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100 et <1/10), occasionnel (≥1/1000 et <1/100), rare (≥1/10'000 et <1/1000) et très rare, y compris cas isolés (<1/10'000).

Données issues d'études cliniques

Les données cliniques de sécurité concernant Triumeq sont limitées. Les effets indésirables saisis dans une analyse portant sur les données cumulées des études cliniques de phases IIb à IIIb étaient globalement en accord avec les profils d'effets indésirables des monosubstances dolutégravir, abacavir et lamivudine.

Les effets indésirables suivants, dus au traitement et ne figurant pas parmi les effets indésirables mentionnés dans les informations professionnelles des monosubstances, ont toutefois été observés fréquemment sous l'association des trois substances:

Affections gastro-intestinales: distension abdominale, reflux gastro-œsophagien, dyspepsie.

Affections du système nerveux**:** somnolence.

Affections psychiatriques: dépression, cauchemars et troubles du sommeil.

Troubles métaboliques et de la nutrition: hypertriglycéridémie et hyperglycémie.

Des symptômes abdominaux, de la fatigue et des insomnies ont également été observés plus fréquemment sous DTG + ABC/3TC que sous les monosubstances. Les insomnies appartiennent à la catégorie de fréquence «très fréquents» sous l'association des trois substances (versus «fréquents» sous chaque monosubstance, dont le dolutégravir seul). Les symptômes abdominaux appartiennent à la catégorie de fréquence «fréquents» sous l'association des trois substances (versus «occasionnels» sous dolutégravir seul).

Aucun des effets indésirables observés n'a présenté une intensité plus sévère avec l'association qu'avec les monosubstances.

Tableau 4 Effets indésirables des monosubstances conformément à l'expérience acquise dans les études cliniques et après la commercialisation

Classe de système d'organes	Dolutégravir	Abacavir	Lamivudine
Affections hématologiques et du système lymphatique			Occasionnel: anémie, neutropénie, thrombopénie Très rare: érythroblastopénie (pure red cell aplasia, PRCA)

Classe de système d'organes	Dolutégravir	Abacavir	Lamivudine
Affections du système immunitaire	Occasionnel: hypersensibilité (voir «Mises en garde et précautions»), syndrome de restauration immunitaire (voir «Mises en garde et précautions»)	Fréquent: hypersensibilité (voir «Mises en garde et précautions»)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Fréquent: anorexie	
Affections psychiatriques	Fréquent: insomnie, rêves anormaux		
Affections du système nerveux	Très fréquent: céphalées (14%). Très fréquent: sensation de vertige	Fréquent: céphalées	Fréquent: céphalées, insomnie Très rare: des cas de neuropathie périphérique (ou de paresthésie) ont été rapportés
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Fréquent: toux, symptômes nasaux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent: nausées (17%), diarrhées (17%) Fréquent: vomissements, flatulences, douleurs dans l'abdomen supérieur Occasionnel: douleurs abdominales, gêne abdominale	Fréquent: nausées, vomissements, diarrhées Rare: pancréatite, mais la relation de causalité au traitement par l'abacavir est incertaine	Fréquent: nausées, vomissements, douleurs ou crampes dans l'abdomen supérieur, diarrhées Rare: élévation de l'amylase sérique, des cas de pancréatite ont été décrits
Affections hépatobiliaires	Occasionnel: hépatite		Occasionnel: élévation transitoire des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT) Rare: hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent: éruption cutanée, prurit	Fréquent: éruption cutanée (sans symptômes systémiques) Très rares: érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)	Fréquent: éruption cutanée, alopécie
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Fréquent: douleurs articulaires, troubles musculaires Rares: rhabdomyolyse
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent: fatigue	Fréquent: fièvre, léthargie, fatigue	Fréquent: fatigue, malaise, fièvre

Changements de valeurs de laboratoire

Des augmentations de la créatinine sérique ont été rapportées au cours de la première semaine de traitement par le dolutégravir, après quoi les taux sont restés inchangés jusqu'à la semaine 96. Dans l'étude ING114467, on a observé au bout de 96 semaines de traitement une variation moyenne de 12,6 µmol/l versus valeur initiale. Ces variations ne sont pas considérées comme cliniquement significatives, car elles ne se traduisent pas par un changement du débit de filtration glomérulaire (voir «Pharmacocinétique – Effets sur la fonction rénale»).

De légères augmentations du taux de bilirubine total (sans manifestations cliniques d'ictère) ont été observées dans le cadre du programme d'études dans les groupes sous dolutégravir et sous raltégravir (mais non dans le groupe sous éfavirenz). Ces anomalies sont considérées comme cliniquement non significatives et proviennent probablement du fait que le dolutégravir est en concurrence avec la bilirubine non conjuguée pour une voie métabolique commune (UGT1A1) (voir «Pharmacocinétique – Métabolisme»).

Des augmentations asymptomatiques des taux de créatine phosphokinase (CPK) sous dolutégravir ont été rapportées, essentiellement en rapport avec des efforts physiques.

Population pédiatrique

On ne dispose pas de données d'études cliniques sur les effets de Triumeq chez les enfants et adolescents. Les monosubstances ont été étudiées auprès d'adolescents de 12 à 18 ans.

D'après les données limitées disponibles sur le dolutégravir en tant que monosubstance utilisée en association avec d'autres agents

antirétroviraux dans le traitement d'adolescents (âgés de 12 à moins de 18 ans), il n'y a pas eu d'autres types d'effets indésirables que ceux rapportés dans la population adulte.

Les monosubstances ABC et 3TC ont été étudiées séparément et en tant que traitement de fond aux INTI dans le cadre d'une polythérapie antirétrovirale chez des patients pédiatriques naïfs de tout traitement par ART et des patients pédiatriques préalablement traités par ART, tous infectés par le VIH (les données disponibles sur l'utilisation d'abacavir et de lamivudine chez les enfants de moins de trois mois sont limitées). Aucun autre type d'effets indésirables que ceux connus dans la population adulte n'a été observé.

On a constaté, chez les patients infectés par le VIH et traités par une association d'antirétroviraux, une redistribution du tissu adipeux corporel (lipodystrophie) (voir «*Mises en garde et précautions*»), incluant une perte du tissu adipeux sous-cutané périphérique, une augmentation du tissu adipeux intra-abdominal, une hypertrophie mammaire et une accumulation du tissu adipeux au niveau rétro-cervical (bosse de bison). La fréquence de cet événement dépend de plusieurs facteurs, dont l'état de la maladie à VIH, l'âge plus avancé, la nature et la durée du traitement antirétroviral.

Surdosage

Signes et symptômes

Les données concernant le surdosage en dolutégravir sont actuellement limitées.

L'expérience concernant l'utilisation de doses uniques relativement élevées (jusqu'à 250 mg chez des sujets sains) n'a révélé aucun symptôme spécifique autre que ceux figurant dans la liste des effets indésirables.

À l'exception des effets mentionnés sous «Effets indésirables», aucun symptôme ou signe spécifique n'a été identifié suite à un surdosage aigu d'abacavir ou de lamivudine.

Traitement

La marche à suivre dépend des exigences cliniques ou, si disponibles, des recommandations du centre d'information toxicologique compétent.

En cas de surdosage, le patient doit recevoir un traitement symptomatique approprié et doit faire l'objet d'une surveillance adéquate si nécessaire.

La lamivudine étant dialysable, une hémodialyse continue peut être réalisée en cas de surdosage, bien que cela n'ait pas été étudié de manière ciblée. On ignore si l'abacavir peut être éliminé par dialyse péritonéale ou hémodialyse. Comme le dolutégravir est fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable qu'il puisse être éliminé de manière significative par dialyse.

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AR13

Mécanisme d'action

Le dolutégravir inhibe l'intégrase du VIH en se liant au site actif de l'intégrase et en bloquant l'étape du transfert de brin lors de l'intégration de l'acide désoxyribonucléique (ADN) rétroviral, essentielle au cycle de réplication du VIH.

Dans des tests biochimiques de transfert de brin in vitro avec de l'intégrase purifiée du VIH-1 et de l'ADN prétraité comme substrat, les valeurs de CI_{50} étaient de 2,7 et de 12,6 nM. In vitro, le dolutégravir se dissocie lentement du centre actif du complexe ADN-intégrase du VIH de type sauvage (t½ = 71 heures).

L'abacavir et la lamivudine sont des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et des inhibiteurs sélectifs puissants des virus VIH-1 et VIH-2. Au niveau intracellulaire, tant l'abacavir que la lamivudine sont métabolisés séquentiellement par des kinases intracellulaires, en leurs composés 5'-triphosphatés (TP). Ceux-ci sont des métabolites actifs présentant une plus longue demi-vie intracellulaire et permettant ainsi une administration une seule fois par jour (voir «Pharmacocinétique – Élimination»). La lamivudine-TP et le carbovir-TP (forme active, triphosphatée de la lamivudine et de l'abacavir) agissent en tant que substrats et inhibiteurs compétitifs de la transcriptase inverse (TI) du VIH. Cependant, leur principale activité antivirale s'exerce grâce à l'incorporation du monophosphate à l'intérieur de la chaîne d'ADN viral, bloquant ainsi l'élongation de cette chaîne. Le triphosphate de l'abacavir et le triphosphate de la lamivudine présentent une affinité significativement moins marquée pour les ADN polymérases des cellules hôtes.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude randomisée de détermination de la dose optimale (ING111521), une efficacité antivirale rapide et dose-dépendante du dolutégravir en monothérapie a été constatée chez les patients infectés par le VIH-1. Entre le début de l'étude et le jour 11 de cette étude, les doses de dolutégravir de 2 mg, de 10 mg et de 50 mg administrées une fois par jour ont été associées à des réductions de l'ARN du VIH-1 en mesure de 1,5, de 2,0 et de 2,5 $\log_{10}$ respectivement. Cette réponse antivirale s'est maintenue 3 à 4 jours après la dernière dose dans le groupe ayant reçu la dose de 50 mg.

Activité antivirale sur des cellules en culture

Sur des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) infectées par les souches de VIH-1 BaL ou NL432, les valeurs de CI_{50} déterminées pour le dolutégravir étaient de 0,51 nM et de 0,53 nM respectivement. Sur des cellules MT-4 infectées par la souche de VIH-1 IIIB, les valeurs de CI_{50} étaient de 0,7 et 2,1 nM.

Dans un test sur des cellules PBMC avec un nombre total de 24 isolats cliniques de VIH-1 (groupe M [clades A, B, C, D, E, F et G] et groupe O) et 3 isolats cliniques de VIH-2, la CI_{50} (moyenne géométrique) était respectivement de 0,20 nM (allant de 0,02 à 2,14 nM) et de 0,18 nM (allant de 0,09 à 0,61 nM).

Activité antivirale en association avec d'autres agents antiviraux

Aucun médicament présentant une efficacité anti-VIH inhérente n'a exercé d'activité antagoniste contre le dolutégravir. Des études in vitro sur les associations avec les agents actifs stavudine, abacavir, éfavirenz, névirapine, lopinavir, amprénavir, enfuvirtide, maraviroc, adéfovir et raltégravir ont révélé une activité additive à synergique avec le dolutégravir. Les agents actifs sans efficacité spécifique contre le VIH (ribavirine) n'ont pas non plus eu d'effet détectable sur l'efficacité du dolutégravir.

L'activité antivirale de l'abacavir sur des cellules en culture n'a pas été antagonisée par une utilisation simultanée des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) didanosine, emtricitabine, lamivudine, stavudine, ténofovir, zalcitabine ou zidovudine, de l'inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) névirapine ni de l'inhibiteur de protéase (IP) amprénavir.

Effet du sérum humain et des protéines sériques

La CI_{90} ajustée pour les protéines sériques (CI_{90}-AP) sur cellules PBMC a été estimée à 64 ng/ml pour le dolutégravir. La concentration minimale de dolutégravir après administration d'une dose unique de 50 mg chez des patients n'ayant jamais reçu d'inhibiteur de l'intégrase était de 1,20 µg/ml, soit 19 fois supérieure à la CI_{90}-AP estimée. Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées *in vitro* révèlent une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (~49%) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir. Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (<36%).

Résistance in vitro (dolutégravir)

Isolement à partir de VIH-1 de type sauvage: on n'a pas observé de virus hautement résistants au dolutégravir lors du passage de la souche IIIB en milieu de culture pendant 112 jours. La variation maximale de la susceptibilité (fold change, FC) des populations virales après le passage était de 4,1, avec des substitutions en positions conservées S153Y et S153F.

Dans le cas d'un passage de la souche NL432 du VIH-1 de type sauvage, on a observé le jour 56 des substitutions E92Q (FC de la population virale soumise au passage: 3,1) et G193E (FC de la population virale soumise au passage: 3,2). Des passages supplémentaires des sous-types sauvages B, C et A/G du virus en présence de dolutégravir ont entraîné la sélection de R263K, G118R et S153T.

Résistance in vivo (dolutégravir) chez les patients naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase

Aucune souche présentant une mutation associée à une résistance aux INI et aucune souche présentant une résistance aux INTI due au traitement n'ont été isolées sous dolutégravir 50 mg une fois par jour dans les études auprès de patients naïfs de traitement (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE et FLAMINGO). Dans l'étude SAILING auprès de patients prétraités (naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase) (n = 354 dans le groupe assigné au dolutégravir), une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase due au traitement a été observée chez 4 sur 17 participants ayant subi un échec virologique. Sur ces 4 cas, deux présentaient une substitution R263K spécifique sur le gène de l'intégrase, avec une valeur FC maximale de 1,93. Un patient présentait une substitution polymorphe V151V/I sur le gène de l'intégrase, avec une valeur FC maximale de 0,92, et un patient présentait une mutation préexistante de l'intégrase, imputable à un traitement précédent par un inhibiteur de l'intégrase ou à une infection par un virus résistant aux inhibiteurs de l'intégrase (voir «Études cliniques»).

Résistance in vitro et in vivo (abacavir et lamivudine)

Des souches VIH-1 résistantes à l'abacavir ont été identifiées *in vitro* et *in vivo*; elles sont associées à des modifications génotypiques spécifiques sur le codon de la transcriptase inverse: TI (codons M184V, K65R, L74V et Y115F). Dans le cadre de la sélection in vitro en présence d'abacavir, on a observé d'abord la mutation M184V qui a fait doubler la CI_{50}, sous la valeur seuil clinique de 4,5 FC pour l'abacavir. D'autres passages avec des concentrations croissantes de l'agent actif ont conduit à la sélection de doubles mutations de la TI (65R/184V et 74V/184V) ou d'une triple mutation de la TI (74V/115Y/184V). Deux mutations causent une modification de facteur 7 à 8 de la sensibilité à l'abacavir (FC), tandis que des combinaisons de trois mutations sont nécessaires pour atteindre plus de 8 FC pour la sensibilité.

Le développement d'une résistance du VIH-1 contre la lamivudine inclut une mutation de la séquence d'acides aminés (M184I ou M184V) proche du centre actif de la TI virale. Cette variante est observée aussi bien *in vitro* que chez les patients infectés par le VIH-1 qui sont sous un traitement antirétroviral comprenant la lamivudine. La mutation M184V entraîne une sensibilité considérablement réduite à la lamivudine ainsi qu'une capacité réduite de réplication virale *in vitro*. La mutation M184V est associée à une légère augmentation de la résistance à l'abacavir, sans que cela cause une résistance clinique à l'abacavir.

Les isolats résistants à l'abacavir peuvent aussi présenter une sensibilité réduite à la lamivudine. Les virus porteurs d'une substitution K65R avec ou sans substitution M184V/I ou avec une substitution L74V plus une substitution M184V/I présentent une sensibilité réduite à l'association abacavir/lamivudine.

Influence sur l'électrocardiogramme

Dans une étude randomisée croisée, contrôlée contre placebo, 42 sujets sains ont reçu de manière aléatoire des doses orales uniques de placebo, de dolutégravir 250 mg en suspension (exposition correspondant environ au triple de l'exposition à l'état d'équilibre avec 50 mg par jour) ou de moxifloxacine (400 mg, substance de comparaison active). Le dolutégravir n'a pas causé d'allongement de l'intervalle QTc pendant la période de 24 h suivant son administration. Après ajustement en fonction de la valeur initiale et du placebo, la variation moyenne maximale de l'intervalle QTc d'après la méthode de correction de Fridericia (QTcF) était de 1,99 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95%: 4,53 ms).

Aucune étude similaire n'a été effectuée sur l'abacavir ni la lamivudine.

Effets sur la fonction rénale

L'influence du dolutégravir sur la clairance de la créatinine sérique (ClCr), le débit de filtration glomérulaire (DFG, déterminé à l'aide d'iohéxol) et le débit plasmatique rénal effectif (ERPF, effective renal plasma flow), déterminé à l'aide de p-aminohippurate) a été évaluée dans une étude randomisée, réalisée en ouvert, avec contrôle versus placebo, auprès de 37 sujets sains, en trois groupes parallèles. Les participants ont reçu pendant 14 jours 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour (n = 12), 50 mg de dolutégravir 2 fois par jour (n = 13) ou un placebo 1 fois par jour (n = 12). Une légère diminution de la ClCr a été observée au cours des premières semaines sous dolutégravir, comme c'était également le cas dans les études cliniques. Aucune des deux doses de dolutégravir n'a eu d'impact significatif sur le DFG ou sur le ERPF. Ces données confirment les résultats des études in vitro, suggérant que les légères augmentations du taux de créatinine observées dans les études cliniques sont dues à une inhibition non pathologique du transporteur rénal de cations organiques 2 (OCT2) dans les tubules proximaux (responsables de la sécrétion tubulaire de la créatinine).

Efficacité clinique

Patients naïfs de traitement

L'efficacité de Triumeq chez les sujets infectés par le VIH, repose sur les analyses de données de trois études: SINGLE (ING114467), SPRING-2 (ING113086) et FLAMINGO (ING114915).

Dans l'étude SINGLE, 833 patients ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour avec une association fixe abacavir-lamivudine (DTG + ABC/3TC), ou au moins une dose d'éfavirenz-ténofovir-emtricitabine (EFV/TDF/FTC) en association fixe. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 35 ans, 16% étaient des femmes, 32% étaient non caucasiens, 7% étaient co-infectés par le virus de l'hépatite C et 4% appartenaient à la classe C du CDC. Ces caractéristiques étaient comparables entre les deux groupes de traitement.

Les résultats virologiques (incluant les résultats selon les principales caractéristiques à l'inclusion) sont présentés ci-dessous.

Tableau 5: Résultats virologiques du traitement randomisé à 48 semaines dans l'étude SINGLE (algorithme snapshot)

	SINGLE	
	Dolutégravir 50 mg + ABC/3TC une fois par jour N = 414	EFV/TDF/FTC une fois par jour N = 419
ARN du VIH-1<50 copies/ ml	88%	81%
Différence entre les traitements*	7,4% (IC à 95%: 2,5%; 12,3%)	
Absence de réponse virologique†	5%	6%

	SINGLE	
	Dolutégravir 50 mg + ABC/3TC une fois par jour N = 414	EFV/TDF/FTC une fois par jour N = 419
Absence de données virologiques à la semaine 48	*7%*	*13%*
Raisons		
Abandon de l'étude/du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès‡	2%	10%
Abandon de l'étude/du médicament à l'étude pour d'autres raisons§	5%	3%
Données manquantes pour la période d'observation, mais poursuite de la participation à l'étude	0	<1%
ARN du VIH-1<50 copies/ml, par charge virale plasmatique initiale (copies/ml)	*n/N (%)*	*n/N (%)*
≤100'000	253/280 (90%)	238/288 (83%)
>100'000	111/134 (83%)	100/131 (76%)
ARN du VIH-1<50 copies/ml, par nombre initial de lymphocytes CD4+ (cellules/mm³)		
<200	45/57 (79%)	48/62 (77%)
200 à <350	143/163 (88%)	126/159 (79%)
≥350	176/194 (91%)	164/198 (83%)
Sexe		
Masculin	307/347 (88%)	291/356 (82%)
Féminin	57/67 (85%)	47/63 (75%)
Appartenance ethnique		
Caucasiens	255/284 (90%)	238/285 (84%)
Afro-américains/Origines Africaines/Autres	109/130 (84%)	99/133 (74%)
Âge (ans)		
<50	319/361 (88%)	302/375 (81%)
≥50	45/53 (85%)	36/44 (82%)

* Ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Englobe les participants ayant quitté l'étude avant la semaine 48 à cause d'un manque ou d'une perte d'efficacité ou ayant présenté une charge virale ≥50 copies à la semaine 48.

‡ Englobe tous les participants ayant quitté l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès à un quelconque moment à partir du jour 1 de la période d'observation de 48 semaines si c'était la raison d'une absence de données virologiques sous traitement dans l'intervalle de l'analyse.

§ Raisons: retrait du consentement, perte de vue au cours du suivi, déménagement, déviation au protocole.

Notes: ABC/3TC = abacavir 600 mg, lamivudine 300 mg sous la forme de l'association à dose fixe (fixed-dose combination, FDC) Kivexa-Epzicom.

EFV/TDF/FTC = éfavirenz 600 mg, ténofovir 300 mg, emtricitabine 200 mg sous la forme de la FDC Atripla.

N = nombre de patients du groupe de traitement en question.

Dans l'étude SINGLE, l'analyse primaire à 48 semaines a montré que la suppression virologique (<50 copies d'ARN du VIH-1 par ml) était atteinte par 88% des participants sous dolutégravir + ABC/3TC, et donc supérieure à celle sous EFV/TDF/FTC (81%) (p = 0,003). La même différence entre les traitements (en faveur de l'association DTG + ABC/3TC) a été observée dans les deux strates (charge virale < ou >100'000 copies/ml). Le temps médian jusqu'à la suppression virale était de 28 jours sous dolutégravir + ABC/3TC et de 84 jours sous EFV/TDF/FTC (p <0,0001). La variation moyenne ajustée du nombre de cellules CD4+ à 48 semaines versus valeur initiale était de 267 cellules/mm³ sous dolutégravir + ABC/3TC et de 208 cellules/mm³ sous EFV/TDF/FTC [la différence ajustée entre les bras d'étude (avec IC à 95%) était de 58,9 cellules (33,4 à 84,4 cellules), p <0,001]. Aussi bien l'analyse du temps jusqu'à la suppression virale que l'analyse de la variation versus valeur initiale étaient des analyses prédéterminées, ajustées en fonction de la multiplicité.

À 96 semaines, 80% des participants sous DTG + ABC/3TC avaient atteint une suppression virologique (<50 copies/ml), par rapport à 72% des participants sous EFV/TDF/FTC [différence et IC à 95%: 8,0% (+2,3% à +13,8%); la différence concernant ce critère est restée statistiquement significative [p = 0,006]].

La réponse statistiquement supérieure au traitement par DTG+ABC/3TC était due à un plus faible nombre d'arrêts prématurés pour cause d'effets indésirables que sous EFV/TDF/FTC, indépendamment des strates (charge virale élevée/faible).

Dans l'étude SPRING-2, 822 adultes ont été randomisés et ont reçu au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 400 mg de raltégravir deux fois/jour, ces deux médicaments étant administrés avec une association fixe de deux INTI (soit ABC/3TC, soit TDF/FTC). 169 sur 411 participants du groupe recevant du dolutégravir et 164 sur 411 patients du groupe recevant du raltégravir ont reçu l'association ABC/3TC comme traitement de fond.

Tableau 6: Données démographiques et résultats virologiques du traitement randomisé dans l'étude SPRING-2 (analyse snapshot)

	DTG 50 mg une fois par jour + 2 INTI N = 411	RAL 400 mg deux fois par jour + 2 INTI N = 411
Données démographiques		
Age médian (ans)	37	35
Femme	15%	14%
Non-caucasien	16%	14%
Hépatite B et/ou C	13%	11%
Classe C de la classification CDC	2%	2%
ABC/3TC comme traitement de fond	41%	40%
Efficacité à 48 semaines		
ARN du VIH-1<50 copies/ml	88%	85%
Différence entre les traitements*	2.5% (95% CI: -2.2%, 7.1%)	
Absence de réponse virologique†	5%	8%
Absence de données virologique à la semaine 48	7%	7%
Raisons		
Abandon de l'étude/du médicament à l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès‡	2%	1%
Abandon de l'étude/du médicament à l'étude pour d'autres raisons§	5%	6%
ARN du VIH-1<50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	86%	87%
Efficacité à 96 semaines		
ARN du VIH-1<50 copies/ml	81%	76%
Différences entre les traitements*	4.5% (95% CI: -1.1%, 10.0%)	
ARN du VIH-1<50 copies/ml pour les sujets traités par ABC/3TC	74%	76%

* Ajustement en fonction des facteurs de stratification à l'inclusion.

† Englobe les participants ayant quitté l'étude avant la semaine 48 à cause d'un manque ou d'une perte d'efficacité ou ayant présenté une charge virale ≥50 copies à la semaine 48.

‡ Englobe tous les participants ayant quitté l'étude pour cause d'effet indésirable ou de décès à un quelconque moment à partir du jour 1 de la période d'observation de 48 semaines si c'était la raison d'une absence de données virologiques sous traitement dans l'intervalle de l'analyse.

§ Comprend des raisons telles que déviation au protocole, perte de vue au cours du suivi, retrait du consentement.

Notes: DTG = dolutégravir, RAL = raltégravir.

À 96 semaines, la suppression virologique sous dolutégravir (81%) n'était toujours pas inférieure à celle sous raltégravir (76%). La différence ajustée concernant le pourcentage et le CI à 95% était de 4,5 (-1,1 à 10,0). Les taux de réponse à 48 (et à 96) semaines étaient de 86% (et de 74%) sous dolutégravir + ABC/3TC, tandis qu'ils étaient de 87% (et de 76%) sous raltégravir + ABC/3TC.

Aussi bien dans l'étude SPRING-2 que dans l'étude SINGLE, la suppression virale (<50 copies d'ARN du VIH-1 par ml) était comparable entre les différents sous-groupes de caractéristiques initiales (sexe, race, âge).

Sur 96 semaines, aucune souche présentant une mutation associée à une résistance aux INI et aucune souche présentant une résistance aux agents de fond due au traitement n'ont été isolées dans les groupes sous dolutégravir des études SINGLE et SPRING-2. Dans l'étude SPRING-2, quatre sujets du groupe sous raltégravir étaient en échec avec des mutations de résistance majeures aux INTI et un sujet a développé une résistance au raltégravir. Dans l'étude SINGLE, six sujets du groupe EFV/TDF/FTC étaient en échec et présentaient des mutations associées à la résistance aux INNTI et un sujet a développé une mutation majeure aux INTI.

Dans l'étude FLAMINGO, une étude ouverte avec contrôle versus agent actif, 485 adultes infectés par le VIH-1 et naïfs de traitement ont été randomisés pour recevoir au moins une dose de 50 mg de dolutégravir une fois/jour ou 800 mg/100 mg de darunavir/ritonavir (DRV/r) une fois par jour, chacun de ces deux traitements étant administré en plus d'une association fixe de deux INTI (soit ABC/3TC, soit TDF/FTC). 33% des participants des deux groupes ont reçu l'association ABC/3TC comme traitement de fond. À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 34 ans, 15% étaient des femmes, 28% étaient non caucasiens, 10% étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 3% appartenaient à la classe C du CDC. Ces caractéristiques étaient similaires dans les groupes de traitement. À 48 semaines, la suppression virologique (<50 copies d'ARN du VIH-1 par ml) était atteinte au total par une proportion plus élevée des participants sous dolutégravir que de participants sous DRV/r (90% vs 83%). La différence ajustée concernant le pourcentage et le CI à 95% était de 7,1 (+0,9 à +13,2) [p = 0,025]. Le temps médian jusqu'à la suppression virale était de 28 jours sous DTG et de 85 jours sous DRV/r (p <0,001). Les taux de réponse à 48 semaines étaient de 90% sous dolutégravir + ABC/3TC, tandis qu'ils étaient de 85% sous DRV/r + ABC/3TC. Aucun participant à l'étude n'a développé de mutation associée à une résistance primaire due au traitement.

Dans l'étude SPRING-1 (ING112276), une réponse virologique durable avec un taux d'ARN de VIH-1<50 copies/ml a été observée à 96 semaines chez 88% des patients recevant du dolutégravir 50 mg (n = 51) 1 fois par jour, comparé à 72% des patients du groupe sous éfavirenz (n = 50). Chez les patients qui recevaient du dolutégravir 50 mg 1 fois par jour, aucune souche présentant une mutation due au traitement et associée à une résistance aux inhibiteurs de l'intégrase ou aux INTI du traitement de fond n'a été détectée au cours des 96 semaines de suivi.

Patients prétraités (mais naïfs d'inhibiteurs de l'intégrase)

L'efficacité de Triumeq est confirmée également par l'étude internationale SAILING (ING111762), randomisée et menée en double aveugle versus

contrôle actif.

L'étude SAILING (ING111762) a randomisé 719 patients adultes infectés par le VIH-1 qui avaient reçu préalablement un traitement antirétroviral. Ces patients ont reçu soit 50 mg de dolutégravir 1 fois par jour, soit 400 mg de raltégravir 2 fois par jour, associés à un traitement de fond (TF) choisi par l'investigateur et composé au maximum de 2 agents (dont au moins un totalement actif). À l'inclusion, l'âge médian des patients était de 43 ans, 32% étaient des femmes, 50% étaient non caucasiens, 16% étaient co-infectés par le virus de l'hépatite B et/ou C et 46% appartenaient à la classe C du CDC. À l'inclusion, tous les patients avaient une résistance à au moins deux classes d'antirétroviraux et 49% des sujets avaient une résistance à au moins 3 classes d'antirétroviraux.

À 48 semaines, une suppression virologique (<50 copies d'ARN du VIH par ml) statistiquement supérieure a été constatée sous dolutégravir versus raltégravir (71% versus 64%; p = 0,030). Les différences entre les traitements concernant la suppression virale (<50 copies d'ARN du VIH-1 par ml) étaient comparables entre les différents sous-groupes de caractéristiques initiales (sexe, race et sous-type de VIH).

Les études CAL30001 et ESS30008 ont utilisé l'ABC/3TC et l'ABC + 3TC avec succès dans le cadre de la polythérapie pour maintenir la suppression virale chez les patients prétraités. Le nombre de résistances virales associées à des mutations liés au traitement était faible.

Population pédiatrique

Dans une étude multicentrique de phase I/II réalisée en ouvert pendant 48 semaines (P1093/ING112578), les paramètres pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité du dolutégravir en association avec d'autres traitements ont été évalués chez des nourrissons, des enfants et des adolescents infectés par le virus VIH-1.

À 24 semaines, 16 adolescents sur 23 (69%) (âgés de 12 à 18 ans) recevant du dolutégravir une fois par jour (35 mg: n = 4; 50 mg: n = 19) + un traitement de fond optimisé avaient une charge virale <50 copies/ml.

Pharmacocinétique

Le comprimé de Triumeq s'est révélé bioéquivalent à l'administration d'un comprimé de dolutégravir seul et d'un comprimé de l'association fixe abacavir/lamivudine (ABC/3TC FDC). Ce résultat est supporté par une étude de bioéquivalence à deux bras, en cross-over, comparant chez des volontaires sains (n = 62) l'administration d'une dose unique de Triumeq (sujets à jeun) versus l'administration d'un comprimé de dolutégravir 50 mg associée à un comprimé de l'association fixe abacavir 600 mg/lamivudine 300 mg (sujets à jeun). Dans cette étude, l'effet d'un repas riche en graisses sur le comprimé de Triumeq a été évalué dans un sous-groupe de sujets (n=12). La concentration plasmatique C_{max} et l'ASC du dolutégravir après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses ont été respectivement augmentées de 37% et 48% par rapport aux valeurs après administration de Triumeq à jeun. Ce résultat n'est pas considéré comme étant cliniquement significatif. L'effet de la nourriture sur l'exposition plasmatique à l'abacavir et à la lamivudine après administration de Triumeq avec un repas riche en graisses a été très semblable à celui précédemment observé avec l'association fixe ABC/3TC. Ces résultats indiquent que Triumeq peut être administré avec ou sans nourriture.

Les propriétés pharmacocinétiques du dolutégravir, de la lamivudine et de l'abacavir sont décrites ci-dessous.

Absorption

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont rapidement absorbés après une administration par voie orale. La biodisponibilité absolue du dolutégravir n'a pas été établie. Chez l'adulte, la biodisponibilité absolue après administration orale d'abacavir et de lamivudine est respectivement de 83% et de 80 à 85%. Le délai moyen jusqu'à l'obtention de la concentration sérique maximale t_{max} est d'environ 2 à 3 heures pour le dolutégravir (administré sous forme de comprimé), de 1,5 heure pour l'abacavir et de 1,0 heure pour la lamivudine.

Après administration de doses orales multiples de 50 mg de dolutégravir une fois par jour, les paramètres pharmacocinétiques estimés (moyenne géométrique) ont les valeurs suivantes à l'état d'équilibre: ASC_{24} = 53,6 µg.h/ml, C_{max} = 3,67 µg/ml et C_{24} = 1,11 µg/ml.

Après administration d'une dose unique de 600 mg d'abacavir, la valeur moyenne de C_{max} est de 4,26 µg/ml et la valeur moyenne de l'ASC_{∞} de 11,95 µg.h/ml.

Après administration de doses orales multiples de 300 mg de lamivudine une fois par jour pendant sept jours, la valeur moyenne de la C_{max} à l'état d'équilibre est de 2,04 µg/ml et la valeur moyenne de l'ASC_{24} de 8,87 µg.h/ml.

Distribution

Le volume apparent de distribution (Vd/F) du dolutégravir (après administration orale de la suspension) est de 12,5 l.

Les études avec administration intraveineuse ont montré que le volume de distribution apparent moyen de l'abacavir est de 0,8 l/kg et celui de la lamivudine de 1,3 l/kg.

Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées in vitro révèlent un taux élevé (d'environ 99,3%) de liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques. La liaison du dolutégravir aux protéines plasmatiques est indépendante de la concentration de dolutégravir. Les rapports moyens de concentration radioactive liée au médicament dans le sang total et le plasma étaient compris entre 0,441 et 0,535, indiquant une association minime de la radioactivité avec les composants cellulaires sanguins. La fraction non liée de dolutégravir dans le plasma est d'environ 0,2 à 1,1% chez les sujets sains, d'environ 0,4 à 0,5% lors d'une insuffisance hépatique modérée, d'environ 0,8 à 1,0% lors d'une insuffisance rénale sévère et d'environ 0,5% chez les personnes infectées par le VIH-1.

Les études de liaison aux protéines plasmatiques réalisées in vitro révèlent une liaison faible à modérée de l'abacavir aux protéines plasmatiques humaines (env. 49%) pour des concentrations thérapeutiques d'abacavir.

Aux doses thérapeutiques, la lamivudine présente une pharmacocinétique linéaire et sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (<36%).

Le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine sont détectables dans le liquide céphalorachidien (LCR). Chez 12 volontaires naïfs de traitement qui ont reçu pendant 16 semaines un traitement composé de dolutégravir en association avec l'abacavir/lamivudine (3TC), la concentration moyenne de dolutégravir dans le LCR était de 15,4 ng/ml la semaine 2 et de 12,6 ng/ml à la semaine 16, avec des valeurs comprises entre 3,7 et 23,2 ng/ml (comparables à la concentration plasmatique de la substance non liée). Le rapport des concentrations de dolutégravir entre le LCR et le plasma allait de 0,11 à 2,04%. Les concentrations de dolutégravir dans le LCR dépassaient la CI_{50}, ce qui explique que la diminution médiane du taux d'ARN du VIH-1 dans le LCR est de 2,2 log au bout de 2 semaines de traitement et de 3,4 log au bout de 16 semaines (voir «Pharmacodynamie»).

Les études sur l'abacavir montrent que le ratio LCR:ASC plasmatique est compris entre 30 et 44%. Les pics de concentration observés étaient 9 fois supérieurs aux valeurs de CI_{50} de l'abacavir (0,08 µg/ml ou 0,26 µM) lorsque l'abacavir a été administré à une posologie de 600 mg deux fois par jour.

Deux à quatre heures après l'administration orale, le rapport moyen des concentrations LCR:sérum de la lamivudine est d'environ 12%. L'importance réelle de la pénétration de la lamivudine dans le SNC et sa corrélation avec une efficacité clinique ne sont pas connues.

Le dolutégravir est présent dans l'appareil génital masculin et féminin. Les ASC à l'état d'équilibre dans le liquide cervicovaginal, le tissu cervical et le tissu vaginal étaient égales à 6 à 10% de leur valeur plasmatique. Les ASC à l'état d'équilibre dans le sperme et dans le tissu rectal étaient égales respectivement à 7% et à 17% de leur valeur plasmatique.

Métabolisme

Le dolutégravir est principalement métabolisé par l'UGT1A1 avec une composante CYP3A mineure (9,7% de la totalité de la dose administrée d'après une étude du bilan de masse chez l'homme). Le dolutégravir est le composé circulant prédominant dans le plasma; l'élimination rénale de la substance active inchangée est faible (<1% de la dose). 53% de la dose orale totale sont excrétés sous forme inchangée dans les fèces. On ignore si cela est dû totalement ou partiellement à la non-absorption de la substance active ou à l'excrétion biliaire du glucuronoconjugué, qui peut ensuite être dégradé pour former le composé parent dans la lumière intestinale. 31% de la dose orale totale sont éliminés dans les urines sous forme de dérivé glucuronoconjugué de dolutégravir (18,9% de la dose totale), de métabolite N-désalkylé (3,6% de la dose totale) et d'un métabolite formé par l'oxydation du carbone benzylique (3,0% de la dose totale).

L'abacavir est en majeure partie métabolisé au niveau hépatique. Environ 2% de la dose administrée sont éliminés par voie rénale sous forme inchangée. Chez l'homme, l'abacavir est principalement métabolisé par l'alcool déshydrogénase et la glucuronyltransférase. Ceci conduit à la formation de l'acide 5'-carboxylique et du 5'-glucuronoconjugué qui représentent environ 66% de la dose administrée. Ces métabolites sont éliminés dans les urines.

Dans l'élimination de la lamivudine, le métabolisme joue un rôle secondaire. La lamivudine est essentiellement éliminée par voie rénale sous forme inchangée. Le risque d'interactions métaboliques médicamenteuses avec la lamivudine est faible en raison d'un métabolisme hépatique limité (<10%).

Élimination

Le dolutégravir a une demi-vie terminale d'environ 14 heures et une clairance orale apparente (CL/F) de 0,56 l/h.

La demi-vie moyenne de l'abacavir est d'environ 1,5 heure. À l'état d'équilibre, la moyenne géométrique de la demi-vie du carbovir-TP intracellulaire est de 20,6 heures.

Après administration orale de doses répétées d'abacavir (300 mg 2 fois par jour), aucune accumulation significative d'abacavir n'a été observée. L'élimination de l'abacavir se fait par métabolisme hépatique, suivi d'une excrétion des métabolites, principalement dans les urines. Environ 83% de la dose d'abacavir administrée sont éliminés sous forme de différents métabolites ou d'abacavir inchangé dans les urines, le reste étant éliminé dans les fèces.

La demi-vie d'élimination de la lamivudine est comprise entre 5 et 7 heures. Pour les patients traités par la lamivudine à raison de 300 mg une fois par jour, la demi-vie intracellulaire terminale de la lamivudine-TP était prolongée jusqu'à 16 à 19 heures. La clairance systémique moyenne de la lamivudine est d'environ 0,32 l/h/kg, avec une élimination essentiellement rénale (>70%) via le système de transport des cations organiques.

Cinétique pour certains groupes de patients

Population pédiatrique

Dans le cadre d'une étude pédiatrique auprès de 23 adolescents séropositifs de 12 à 18 ans qui avaient déjà reçu un traitement antirétroviral, la pharmacocinétique du dolutégravir a été examinée chez 10 adolescents. L'étude a montré que l'exposition des patients pédiatriques au dolutégravir administré à la dose de 50 mg une fois par jour était similaire à celle observée chez les adultes prenant 50 mg une fois par jour.

On ne dispose que de données limitées concernant les adolescents ayant reçu une dose quotidienne de 600 mg d'abacavir et de 300 mg de lamivudine. Les paramètres pharmacocinétiques sont comparables à ceux rapportés pour les adultes.

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique de population du dolutégravir à partir des données concernant des adultes infectés par VIH-1 a montré qu'il n'y avait pas d'influence cliniquement significative de l'âge sur l'exposition au dolutégravir.

Les données pharmacocinétiques concernant le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine chez des sujets de plus de 65 ans sont limitées.

Insuffisance hépatique

On dispose de données pharmacocinétiques sur les monosubstances dolutégravir, abacavir et lamivudine. Sur la base des données disponibles sur l'abacavir, l'utilisation de Triumeq est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

L'abacavir est principalement métabolisé par le foie. La pharmacocinétique de l'abacavir a été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (grades Child-Pugh 5 à 6). Les résultats ont révélé une augmentation moyenne de l'ASC et de la demi-vie d'élimination de l'abacavir respectivement de facteurs 1,89 et 1,58. Les ASC des métabolites ne sont pas influencées par la maladie hépatique. Les taux de production et d'élimination des métabolites étaient toutefois réduits. Une réduction de la dose d'abacavir peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. Il faut donc administrer séparément une préparation d'abacavir seul (Ziagen). La pharmacocinétique de l'abacavir n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère. On suppose que les concentrations plasmatiques d'abacavir sont variables et nettement accrues chez ces patients. Triumeq est par conséquent contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Les données concernant la lamivudine chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et les données concernant le dolutégravir chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée montrent que la pharmacocinétique de ces substances n'est pas significativement influencée par l'insuffisance hépatique.

Le dolutégravir est principalement métabolisé et éliminé par voie hépatique. Dans une étude, 8 patients présentant une insuffisance hépatique modérée (stade Child-Pugh B) ont été comparés avec 8 sujets de contrôle sans insuffisance hépatique. L'exposition au dolutégravir après l'administration d'une dose unique de 50 mg était similaire dans les deux groupes.

L'influence d'une insuffisance hépatique sévère sur la pharmacocinétique du dolutégravir n'a pas été étudiée.

Insuffisance rénale

On dispose de données pharmacocinétiques sur les monosubstances dolutégravir, abacavir et lamivudine.

Triumeq ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min, étant donné que ces patients ont besoin d'un ajustement de la dose de lamivudine, tandis que la posologie du dolutégravir et de l'abacavir peut rester inchangée. Il faut donc utiliser une préparation séparée de lamivudine (3TC) pour le traitement de ces patients.

Des études réalisées avec la lamivudine révèlent une augmentation des concentrations plasmatiques (ASC) chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale du fait d'une diminution de la clairance.

L'abacavir est essentiellement métabolisé par le foie, environ 2% de la dose administrée étant éliminés sous forme inchangée dans les urines. La pharmacocinétique de l'abacavir chez les patients au stade terminal d'insuffisance rénale est similaire à celle des patients ayant une fonction rénale normale.

La clairance rénale de la substance active inchangée est une voie d'élimination mineure du dolutégravir. Une étude sur la pharmacocinétique du dolutégravir a été effectuée chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min). Aucune différence cliniquement

significative n'a été constatée entre les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (ClCr <30 ml/min) et les personnes de contrôle correspondantes sans insuffisance rénale. Le dolutégravir n'a pas été étudié chez des patients dialysés, bien qu'aucune différence en termes d'exposition ne soit attendue.

Polymorphismes des enzymes métabolisant le médicament

Il n'existe aucun indice suggérant que les polymorphismes fréquents des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments aient une influence cliniquement significative sur la pharmacocinétique du dolutégravir. Dans une méta-analyse utilisant des échantillons pharmacogénomiques provenant d'études cliniques réalisées, des sujets sains ayant des génotypes UGT1A1 (n = 7) conférant un métabolisme lent du dolutégravir avaient une clairance du dolutégravir inférieure de 32% et une ASC supérieure de 46% par rapport aux sujets ayant des génotypes associés à un métabolisme normal via l'UGT1A1 (n = 41). Les polymorphismes des CYP3A4, CYP3A5 et NR1I2 n'étaient pas associés à des différences de la pharmacocinétique du dolutégravir.

Sexe

D'après les résultats d'une étude auprès de volontaires sains (hommes n = 17, femmes n = 24), l'exposition au dolutégravir est légèrement plus élevée chez la femme que chez l'homme (~20%). Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques cumulées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucun effet cliniquement significatif du sexe sur l'exposition au dolutégravir.

Il n'existe aucun indice d'une nécessité d'ajuster les doses de dolutégravir, d'abacavir ou de lamivudine en fonction d'influences du sexe sur les paramètres pharmacocinétiques.

Appartenance ethnique

Les analyses pharmacocinétiques de population utilisant des données pharmacocinétiques cumulées des études de phase IIb et III menées chez les adultes n'ont révélé aucune influence cliniquement significative de l'origine ethnique sur l'exposition au dolutégravir.

La pharmacocinétique du dolutégravir après l'administration d'une dose orale unique à des sujets japonais semble être similaire aux paramètres observés chez des sujets occidentaux (États-Unis).

Il n'existe aucun indice d'une nécessité d'ajuster les doses de dolutégravir, d'abacavir ou de lamivudine en fonction d'influences de l'origine ethnique sur les paramètres pharmacocinétiques.

Infection concomitante avec le virus de l'hépatite B ou C

Une analyse pharmacocinétique de population a indiqué que la co-infection par le virus de l'hépatite C n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au dolutégravir. Les données concernant les sujets co-infectés par le virus de l'hépatite B sont limitées (voir «Mises en garde et précautions» pour l'utilisation de Triumeq chez les patients co-infectés par le virus de l'hépatite B).

Données précliniques

À l'exception des résultats négatifs d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* avec l'association d'abacavir et de lamivudine chez le rat, on ne dispose pas de données sur les effets de l'association de dolutégravir, d'abacavir et de lamivudine chez l'animal.

Mutagénicité et carcinogénicité

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet mutagène ou clastogène dans des études in vitro effectuées sur des bactéries et des cultures de cellules de mammifères, ainsi que dans une étude in vivo du micronoyau chez les rongeurs.

Le dolutégravir n'a pas eu d'effet carcinogène dans des études à long terme chez la souris et le rat.

L'abacavir et la lamivudine ne se sont pas avérés mutagènes dans les tests bactériologiques. Cependant, comme avec nombre d'autres analogues nucléosidiques, une activité *in vitro* a été observée sur des cellules de mammifères, par exemple dans le test du lymphome de souris. Ces résultats correspondent à l'activité connue pour d'autres analogues nucléosidiques. Les résultats d'un test du micronoyau réalisé *in vivo* chez le rat avec l'association abacavir/lamivudine se sont avérés négatifs.

Les études de carcinogénicité avec administration orale d'abacavir à des souris et des rats ont révélé une incidence accrue de tumeurs malignes et bénignes (adénomes hépatocellulaires et adénomes des glandes de Harder) ainsi que des hyperplasies (épithélium urothélial). Des tumeurs malignes ont été observées au niveau des glandes préputiales (mâles) et clitoridiennes (femelles) des deux espèces, de la glande thyroïde des rats mâles, ainsi qu'au niveau du foie, de la vessie, des ganglions lymphatiques et du tissu sous-cutané des rats femelles.

La majorité de ces tumeurs est apparue aux plus fortes doses d'abacavir administrées (330 mg/kg/jour chez la souris et 600 mg/kg/jour chez le rat). Ces fortes doses correspondaient à une exposition systémique 21 à 28 fois plus élevée que celle attendue chez l'homme traité par une association d'abacavir, de dolutégravir et de lamivudine. Les tumeurs de la glande préputiale étaient une exception; elles sont survenues à la dose de 110 mg/kg chez la souris. L'exposition systémique à cette dose correspond environ à 5 fois celle attendue chez l'homme.

La lamivudine n'a pas eu d'activité génotoxique in vivo dans les études. Les résultats d'études de carcinogénicité à long terme sur des rats et des souris ne révèlent aucun potentiel carcinogène à des expositions 12 à 72 fois supérieures aux taux plasmatiques cliniques.

Toxicologie pour la reproduction/toxicité juvénile

Il n'existe pas de données relatives aux effets du dolutégravir sur la fertilité masculine ou féminine. Des études de fertilité sur des rats ont montré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine n'affectaient pas la fertilité de rats mâles ou femelles.

L'administration de dolutégravir à des rats, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (la plus haute dose étudiée, correspondant à 44 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg utilisée en association avec l'abacavir et la lamivudine), n'a pas influencé la fertilité des rats mâles ni femelles.

Des expérimentations animales sur la toxicité de reproduction ont démontré que le dolutégravir, l'abacavir et la lamivudine passent la barrière placentaire.

L'administration orale de dolutégravir à des rates gravides, du 6^{e} au 17^{e} jour de gestation, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (50 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec le l'abacavir et la lamivudine), n'a pas engendré de toxicité maternelle, de toxicité sur le développement ni de tératogénicité.

L'administration orale de dolutégravir à des lapines gravides, du 6^{e} au 18^{e} jour de gestation, à des doses pouvant atteindre 1000 mg/kg/jour (0,74 fois l'exposition clinique humaine en se basant sur l'ASC pour une dose de 50 mg administrée en association avec l'abacavir et la lamivudine), n'a pas engendré de toxicité sur le développement ni de tératogénicité. Cette dose était associée à une toxicité chez la mère (diminution de la consommation de nourriture, peu ou pas de fèces/d'urine, arrêt de la prise de poids).

Une toxicité de l'abacavir sur le développement embryonnaire et fœtal (œdèmes fœtaux, modifications/malformations squelettiques, augmentation des morts précoces in utero, diminution du poids des fœtus, mort-nés) a été observée chez le rat – mais pas chez le lapin – à des doses d'au moins 500 mg/kg/jour (28 fois l'exposition humaine aux doses thérapeutiques de 600 mg administrées en association avec le dolutégravir et la

lamivudine, sur la base de l'ASC). La dose sans influence sur le développement prénatal et postnatal était de 160 mg/kg/jour (correspondant à 9 fois l'exposition humaine).

La lamivudine n'était pas tératogène dans les études réalisées chez l'animal. Cependant, des observations indiquent une augmentation de la létalité embryonnaire précoce chez la lapine (exposition systémique comparable à celle obtenue chez l'homme), mais pas chez le rat (jusqu'à 32 fois l'exposition systémique humaine).

Dans des études sur la toxicité juvénile, les expositions systémiques au dolutégravir, à l'abacavir et à la lamivudine ont révélé que les rats juvéniles présentaient, comparés aux rats adultes, une sensibilité identique au dolutégravir, une plus grande sensibilité à la lamivudine et une plus faible sensibilité à l'abacavir.

Toxicité à doses répétées

L'effet du traitement prolongé avec des doses élevées de dolutégravir a été évalué dans des études de toxicité chronique avec administration orale chez des rats (durée maximale de 26 semaines) et des singes (durée maximale de 38 semaines). L'effet principal du dolutégravir a été une intolérance ou une irritation gastro-intestinale chez le rat et le singe.

Dans une étude de toxicité de 14 jours chez des singes, on a observé des nécroses d'hépatocytes individuels, des hypertrophies hépatocellulaires diffuses et des vacuolisations chez les mâles traités avec 1000 mg/kg/jour (l'exposition systémique d'après l'ASC était environ 5× plus élevée que l'exposition attendue chez l'homme à la dose de 50 mg 2 fois par jour). Autres anomalies observées: augmentations des taux d'ASAT, de bilirubine, d'γGTP et de triglycérides, réduction du taux de cholestérol total. Des augmentations transitoires du taux d'ALAT ont été observées à une dose ≥300 mg/kg/jour. Les effets sur le foie observés chez le rat au cours des périodes d'études allant jusqu'à 26 semaines n'ont pas été jugés toxicologiquement significatifs.

Des effets hépatotoxiques chez l'animal ont été observés en plus large mesure sous abacavir que sous lamivudine.

L'administration de dolutégravir était associée à plus de modifications des paramètres rénaux (tubules dilatés, urée plasmatique, créatinine) que l'administration de 3TC.

Les paramètres hématologiques ont été influencés par la lamivudine et par le dolutégravir.

Une légère dégénérescence myocardique a été observée chez les souris et les rats au bout de 2 ans d'administration d'abacavir. Les expositions systémiques étaient 7 à 32 fois supérieures à l'exposition humaine attendue pour une dose d'abacavir de 600 mg administrée en association avec le dolutégravir et la lamivudine. La signification clinique de ces constats reste inconnue.

Remarques particulières

Conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques concernant le stockage

Les comprimés doivent être conservés hors de portée des enfants, à des températures ne dépassant pas 30 °C.

Conserver dans l'emballage d'origine afin de protéger le contenu de l'humidité. Garder le flacon soigneusement fermé. Ne pas retirer le dessicant.

Numéro d'autorisation

63283 (Swissmedic).

Présentation

Triumeq: 30 comprimés pelliculés (A)

Titulaire de l'autorisation

ViiV Healthcare GmbH, 3053 Münchenbuchsee.

Mise à jour de l'information

Août 2014.